

(19) BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENT- UND

MARKENAMT

(12) **Offenlegungsschrift**
(10) **DE 101 42 734 A 1**

(51) Int. Cl. 7:

C 07 D 263/32

C 07 D 413/12

A 61 K 31/415

(21) Aktenzeichen: 101 42 734.4
(22) Anmel dag: 31. 8. 2001
(43) Offenlegungstag: 27. 3. 2003

(71) Anmelder:

Aventis Pharma Deutschland GmbH, 65929
Frankfurt, DE

(72) Erfinder:

Glombik, Heiner, Dr., 65719 Hofheim, DE; Falk,
Eugen, Dr., 60529 Frankfurt, DE; Frick, Wendelin,
Dr., 65510 Hünstetten, DE; Keil, Stefanie, Dr., 65719
Hofheim, DE; Schäfer, Hans-Ludwig, Dr., 65239
Hochheim, DE; Schwink, Lothar, Dr., 35260
Stadtallendorf, DE; Wendler, Wolfgang, Dr., 65510
Idstein, DE

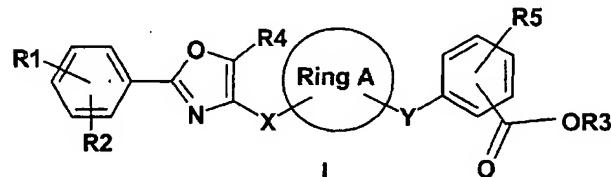
Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

(54) Diarylcycloalkylderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

(57) Die Erfindung betrifft Diarylcycloalkylderivate sowie
deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch
funktionelle Derivate.

Es werden Verbindungen der Formel I,



worin die Reste die angegebenen Bedeutungen haben,
sowie deren physiologisch verträgliche Salze und Verfah-
ren zu deren Herstellung beschrieben. Die Verbindungen
haben Lipid- und/oder Triglycerid-senkende Eigenscha-
ften und eignen sich z. B. zur Behandlung von Lipidstoff-
wechselstörungen, von Typ II Diabetes und von Syndrom
X.

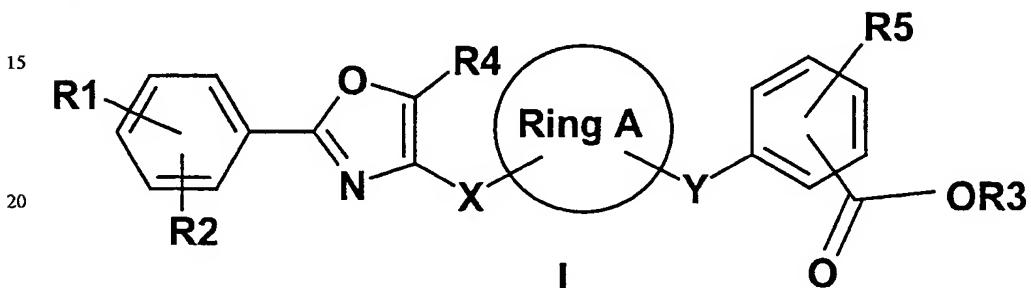
Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft Diarylcycloalkylderivate sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

5 [0002] Es sind bereits strukturähnliche Verbindungen zur Behandlung von Hyperlipidämie und Diabetes im Stand der Technik beschrieben (PCT/US 14490).

[0003] Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die eine therapeutisch verwertbare Triglycerid-senkende Wirkung entfalten mit günstiger Beeinflussung des Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsels, besonders bei den Krankheitsbildern der Dyslipidämien, des Diabetes Typ II und des metabolischen Syndroms/Syndrom X. Insbesondere bestand die Aufgabe darin, Verbindungen mit verbesserter Wirkung gegenüber den Verbindungen aus PCT/US 14490 zur Verfügung zu stellen.

10 [0004] Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I



25 worin bedeuten

Ring A (C_3 - C_8)-Cycloalkyl, (C_3 - C_8)-Cycloalkenyl, wobei in den Cycloalkyl- oder Cycloalkenylringen ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;

R1, R2, R4, R5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, NO_2 , CF_3 , OCF_3 , (C_1 - C_6)-Alkyl, O-(C_1 - C_6)-Alkyl;

R3 H, (C_1 - C_6)-Alkyl;

30 X (C_1 - C_6)-Alkyl, wobei in der Alkenylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;

Y (C_1 - C_6)-Alkyl, wobei in der Alkenylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

35 [0005] Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

Ring A (C_3 - C_8)-Cycloalkyl, (C_3 - C_8)-Cycloalkenyl, wobei in den Cycloalkyl- oder Cycloalkenylringen ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;

R1, R2, R4 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, NO_2 , CF_3 , OCF_3 , (C_1 - C_6)-Alkyl, O-(C_1 - C_6)-Alkyl;

R5 (C_1 - C_6)-Alkyl;

40 R3 H, (C_1 - C_6)-Alkyl;

X (C_1 - C_6)-Alkyl, wobei in der Alkenylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sind;

Y (C_1 - C_6)-Alkyl, wobei in der Alkenylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

45 [0006] Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

Ring A (C_3 - C_8)-Cycloalkyl, (C_3 - C_8)-Cycloalkenyl;

R1, R2 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, NO_2 , CF_3 , OCF_3 , (C_1 - C_6)-Alkyl, O-(C_1 - C_6)-Alkyl;

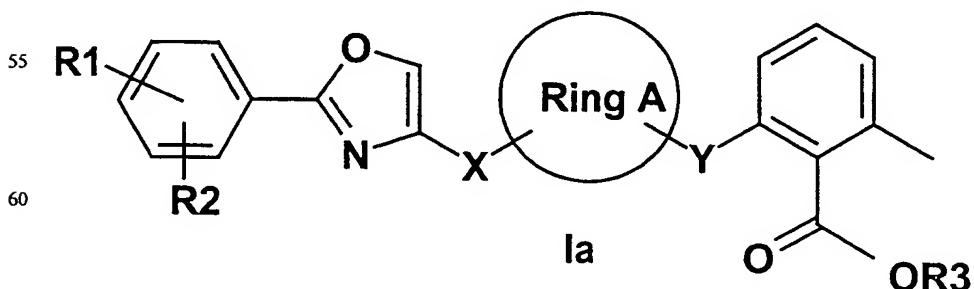
R3 H, (C_1 - C_6)-Alkyl;

X (C_1 - C_6)-Alkyl, wobei in der Alkenylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sind;

50 Y (C_1 - C_6)-Alkyl, wobei in der Alkenylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sind;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

[0007] Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, mit der Struktur Ia



65 worin bedeuten

Ring A Cyclohexyl;

R1, R2 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, NO_2 , CF_3 , OCF_3 , (C_1 - C_6)-Alkyl, O-(C_1 - C_6)-Alkyl;

R3 H, (C_1 - C_6)-Alkyl;

X (C₁-C₆)-Alkyl, wobei in der Alkenylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sind; Y (C₁-C₆)-Alkyl, wobei in der Alkenylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sind; sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

[0008] Die Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel I, in Form ihrer Racemate, racemischen Mischungen und reinen Enantiomere sowie auf ihre Diastereomere und Mischungen davon. 5

[0009] Die Alkylreste in den Substituenten R1, R2, R3, R4 und R5 können sowohl geradkettig wie verzweigt sein.

[0010] Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z. B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzo-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon- und Weinsäure. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze). 10

[0011] Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion, wie zum Beispiel Trifluoracetat, gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen. 15

[0012] Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I, z. B. einen Ester, der bei Verabreichung an einen Säuger, wie z. B. den Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine Verbindung der Formel I oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden. 20

[0013] Zu den physiologisch funktionellen Derivaten zählen auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie zum Beispiel in H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61 beschrieben. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht. 25

[0014] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z. B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung. 30

[0015] Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel I" auf Verbindung(en) der Formel I wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben. 35

[0016] Die Menge einer Verbindung gemäß Formel I, die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z. B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg (typischerweise von 3 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z. B. 3-10 mg/kg/Tag. Eine intravenöse Dosis kann z. B. im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z. B. von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen können z. B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. Zur Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel I selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muß natürlich verträglich sein, in dem Sinne, daß er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel I. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, daß die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden. 40

[0017] Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale, rektale, topische, perorale (z. B. sublinguale) und parenterale (z. B. subkutane, intramuskuläre, intradermale oder intravenöse) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignete Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel I abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester. 45

[0018] Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel I enthalten; als Pulver oder Granulat; als Lösung oder Suspension in einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfaßt, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpreßt oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepreßte Tabletten können durch tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. 50

60

65

benenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inerter Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

5 [0019] Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel I mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

10 [0020] Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung umfassen vorzugsweise sterile wäßrige Zubereitungen einer Verbindung gemäß Formel I, die vorzugsweise isotonisch mit dem Blut des vorgesehenen Empfängers sind. Diese Zubereitungen werden vorzugsweise intravenös verabreicht, wenngleich die Verabreichung auch subkutan, intramuskulär oder intradermal als Injektion erfolgen kann. Diese Zubereitungen können vorzugsweise hergestellt werden, indem die Verbindung mit Wasser gemischt wird und die erhaltene Lösung steril und mit dem Blut isotonisch gemacht wird. Injizierbare erfundungsgemäße Zusammensetzungen enthalten im allgemeinen von 0,1 bis 15 Gew.-% der aktiven Verbindung.

15 [0021] Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung liegen vorzugsweise als Einzeldosis-Zäpfchen vor. Diese können hergestellt werden, indem man eine Verbindung gemäß Formel I mit einem oder mehreren herkömmlichen festen Trägern, beispielsweise Kakaobutter, mischt und das entstehende Gemisch in Form bringt.

20 [0022] Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die topische Anwendung auf der Haut liegen vorzugsweise als Salbe, Creme, Lotion, Paste, Spray, Aerosol oder Öl vor. Als Träger können Vaseline, Lanolin, Polyethylenlycole, Alkohole und Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Substanzen verwendet werden. Der Wirkstoff ist im allgemeinen in einer Konzentration von 0,1 bis 15 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden, beispielsweise von 0,5 bis 2%.

25 [0023] Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten geeignet sind. Solche Pflaster enthalten geeigneterweise den Wirkstoff in einer gegebenenfalls gepufferten wäßrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem Haftmittel oder dispergiert in einem Polymer. Eine geeignete Wirkstoff-Konzentration beträgt ca. 1% bis 35%, vorzugsweise ca. 3% bis 15%. Als eine besondere Möglichkeit kann der Wirkstoff, wie beispielsweise in Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986) beschrieben, durch Elektrotrans-

30 port oder Iontophorese freigesetzt werden.

[0024] Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindungen der Formel I so gewinnt, daß gemäß dem folgenden Reaktionsschema vorgegangen wird:

35

40

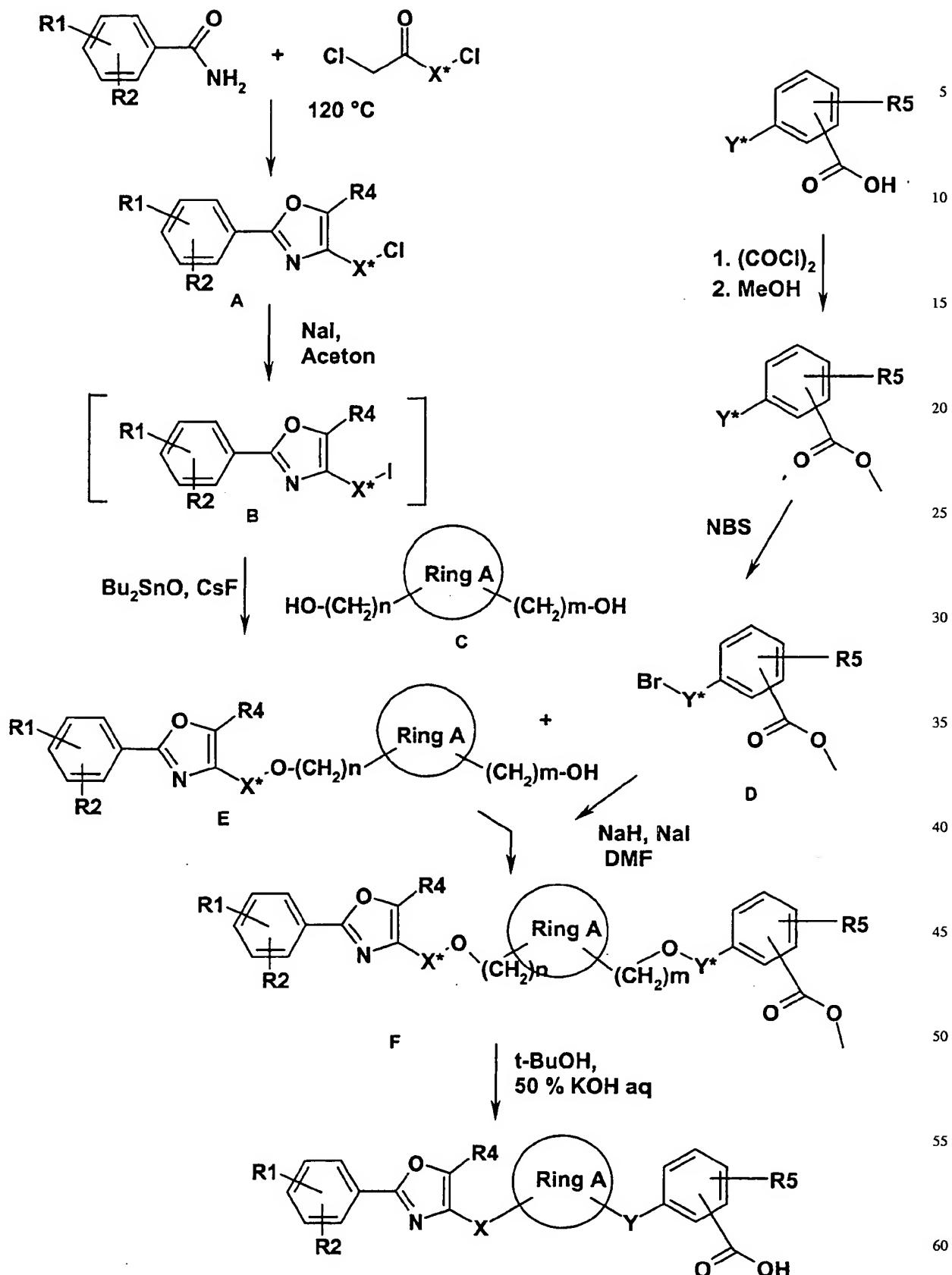
45

50

55

60

65



[0025] Dazu werden Verbindungen der allgemeinen Formel A, worin R1, R2, R4 und X die oben beschriebenen Bedeutungen haben mit NaI in Aceton unter 12 bis 24 stündigem Erhitzen zum Rückfluss zu einer Verbindung der allgemeinen Formel B umgesetzt.

[0026] Die Verbindung der allgemeinen Formel B wird mit einer Verbindung der allgemeinen Formel C, worin n und m jeweils 0-5 bedeuten können, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel E umgesetzt, worin R1, R2, R4 m, n und X die oben beschriebenen Bedeutungen haben. Dabei wird a) C in einem inerten Lösemittel wie Dimethylformamid oder

Tertahydrofuran mit Natrium-Hydrid bei Raumtemperatur deprotoniert und anschließend mit dem Halogenid bei ca. 70°C umgesetzt oder b) die Komponente C zunächst mit Dibutylzinnoxid in Toluol mehrere Stunden am Wasserabscheider erhitzt und dann unter Zusatz von Dimethylformamid, Cäsiumfluorid und Iodid B durch mehrstündiges Röhren bei Raumtemp. zu E umgesetzt.

5 [0027] Die Verbindung der allgemeinen Formel E wird mit einer Verbindung der allgemeinen Formel D, worin Y die oben beschriebene Bedeutung hat, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel F umgesetzt, worin R1, R2, R4, R5 X und Y die oben beschriebenen Bedeutungen haben. Zur Knüpfung einer Etherbindung wird E beispielsweise in einer Mischung aus Dimethylformamid und Tetrahydrofuran mit einer starken Base wie Na-Hydrid bei Raumtemp. deprotoniert und dann mit einer Komponente D vorzugsweise unter Zusatz von Na-Iodid alkyliert.

10 [0028] Die Verbindung der allgemeinen Formel F wird zu Verbindungen der Formel I umgesetzt, indem man die Esterfunktion beispielsweise durch Erhitzen mit Kaliumhydroxid in einem Alkohol (Ethanol, tert.Butanol) einer Verseifung unterwirft und die Carbonsäuregruppe der Formel I durch Ansäuren freisetzt. Diese Carbonsäuregruppe kann nach üblichen Methoden zur Gruppe der Formel -(C=O)-OR3, worin R3 die oben beschriebene Bedeutung hat, derivatisiert werden.

15 [0029] Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich durch günstige Wirkungen auf Stoffwechselstörungen aus. Sie beeinflussen den Fett- und Zuckerstoffwechsel positiv, sie senken insbesondere den Triglyceridspiegel und sind zur Prävention und Behandlung von Typ II Diabetes und Arteriosklerose geeignet.

[0030] Die Verbindungen können allein oder in Kombination mit einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen verabreicht werden, die beispielsweise eine günstige Wirkungen auf Stoffwechselstörungen haben

20 25 30 35 40 45 50 55 60 65

und die beispielsweise ausgewählt sind aus Antidiabetika, Antidiposita, blutdrucksenkenden Wirkstoffen und Wirkstoffen zur Behandlung und/oder Prävention von Komplikationen, die von Diabetes verursacht werden oder mit Diabetes assoziiert sind.

[0031] Als weitere pharmakologisch wirksame Substanzen sind insbesondere geeignet:

[0032] Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2001, Kapitel 12 genannt sind. Sie können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesonders zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen.

[0033] Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z. B. Lantus® oder HMR 1964, GLP-1-Derivate wie z. B. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

[0034] Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulphonylharnstoffe, Biguadine, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Antagonisten, GLP-1-Agonisten, Kaliumkanalöffner, wie z. B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, Insulin-Sensitizer, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, Modulatoren der Glukoseaufnahme, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe, Verbindungen, die die Nahrungsmittelleinnahme verringern, PPAR- und PXR-Agonisten und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

[0035] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem HMGCoA-Reduktase Inhibitor wie Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin verabreicht.

[0036] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z. B. Ezetimibe, Tiqueside, Pamaqueside, verabreicht.

[0037] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem PPAR gamma Agonist, wie z. B. Rosiglitazon, Pioglitazon, JTT-501, GI 262570, verabreicht.

[0038] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit PPAR alpha Agonist, wie z. B. GW 9578, GW 7647, verabreicht.

[0039] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z. B. GW 1536, AVE 8042, AVE 8134 verabreicht.

[0040] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Fibrat, wie z. B. Fenofibrat, Clofibrat, Bezafibrat, verabreicht.

[0041] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z. B. Bay 13-9952, BMS-201038, R-103757, verabreicht.

[0042] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Gallensäureresorptionsinhibitor, wie z. B. HMR 1453, HMR 1741, verabreicht.

[0043] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie z. B. Bay 194789, verabreicht.

[0044] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie z. B. Cholestyramin, Colesolvam, verabreicht.

[0045] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem LDL-Rezeptorinducer, wie z. B. HMR1171, HMR1586, verabreicht.

[0046] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie z. B. Avasimobe, verabreicht.

[0047] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Antioxidans, wie z. B. OPC-14117, verabreicht.

[0048] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Inhibitor, wie z. B. NO-1886, verabreicht.

[0049] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ATP-Citrat-Lyase Inhibitor, wie z. B. SB-204990, verabreicht.

[0050] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Squalen synthetase inhibitor, wie z. B. BMS-188494, verabreicht. 5

[0051] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein(a) antagonist, wie z. B. Cl-1027 oder Nicotinsäure, verabreicht.

[0052] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipase Inhibitor, wie z. B. Orlistat, verabreicht. 10

[0053] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Insulin verabreicht.

[0054] Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff, wie z. B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid oder Glicazid, verabreicht. 10

[0055] Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Biguanid, wie z. B. Metformin, verabreicht. 15

[0056] Bei wieder einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Meglitinid, wie z. B. Repaglinid, verabreicht.

[0057] Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Thiazolidindion, wie z. B. Troglitazon, Ciglitazon, Pioglitazon, Rosiglitazon oder den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinylmethoxy]phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht. 20

[0058] Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem α -Glukosidase-Inhibitor, wie z. B. Migliitol oder Acarbose, verabreicht.

[0059] Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkt, wie z. B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid, Gliazid oder Repaglinid. 25

[0060] Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z. B. in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff und Metformin, einem Sulphonylharnstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht. 25

[0061] Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit CART-Agonisten, NPY-Agonisten, MC4-Agonisten, Orexin-Agonisten, H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-Agonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten, MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-Agonisten, Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Sertonin- und noradrenerge Verbindungen, 5HT-Agonisten, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon, Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, TRH-Agonisten, entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten, DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren, PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten verabreicht. 30

[0062] Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin. 35

[0063] Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphetamin oder Amphetamin.

[0064] Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

[0065] Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

[0066] Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

[0067] Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin. 40

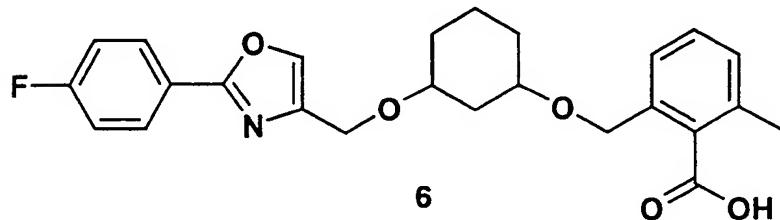
[0068] Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.

[0069] Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

[0070] Die Substanzen wurden oral per Schlundsondierung oder nach Zumischung im Futter an normolipämische Ratten oder Hamster, an hyperlipidämische Ratten oder Hamster oder an transgene Mäuse verabreicht und nach 3, 10 oder 21 Tagen wurden die Plasmalipid-parameter bestimmt. 45

[0071] Die nachfolgend aufgeführten Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne diese jedoch einzuschränken. Die gemessenen Fest-, bzw. Zersetzungspunkte (Fp.) wurden nicht korrigiert und sind generell von der Aufheizgeschwindigkeit abhängig. 50

Beispiel I

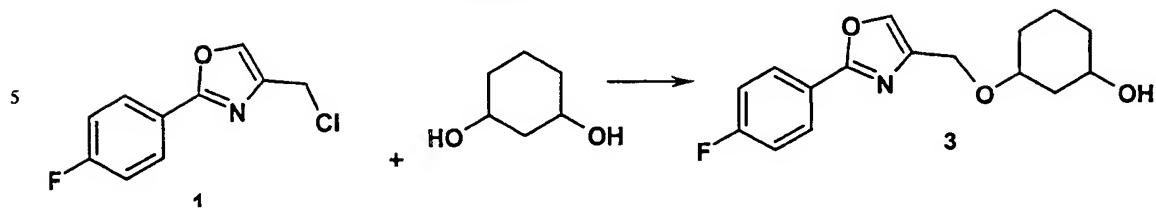


55

60

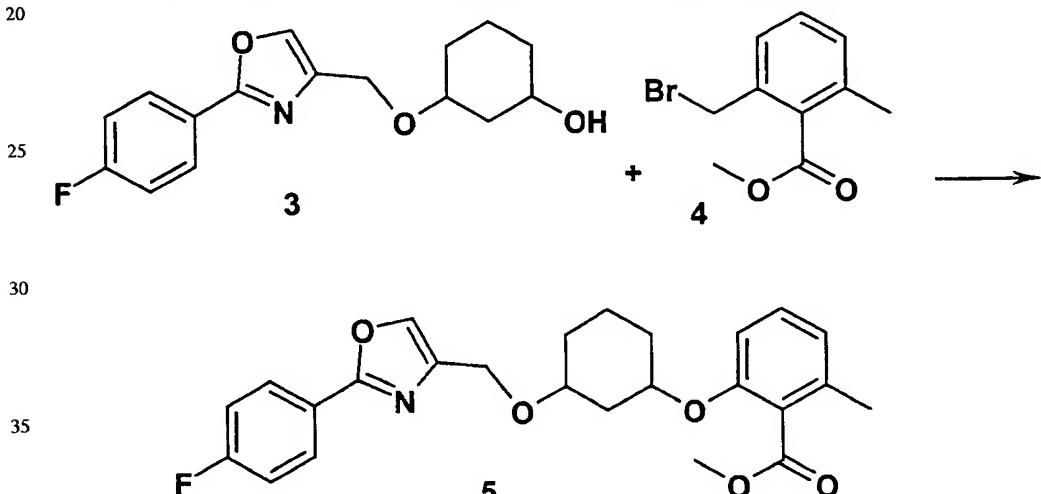
65

3-[2-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol 3



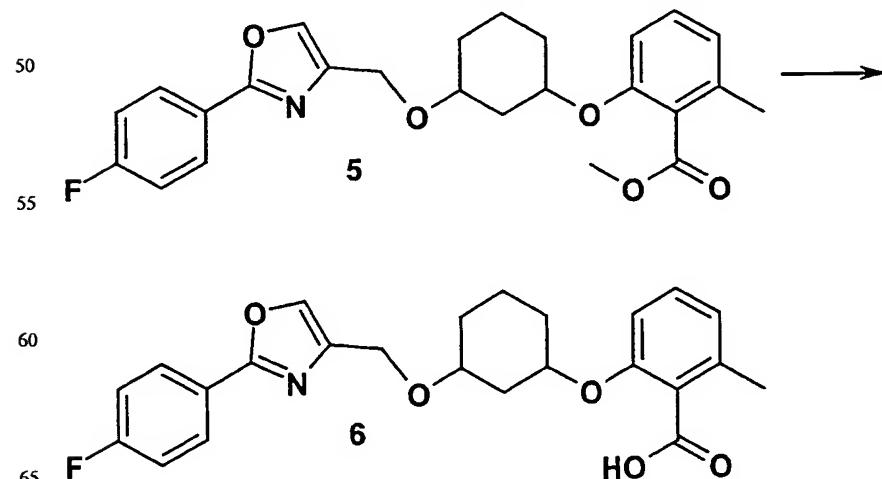
10 [0072] In eine Mischung von 50 ml Dimethylformamid und 50 ml Tetrahydrofuran gibt man unter Eiskühlung zu-
nächst 2.25 g 80-proz. Natriumhydrid-Suspension und dann 5.8 g 1,3-Cyclohexandiol. Man röhrt 3 Std. bei ca. 25°C
nach. Dann gibt man 10.5 g 4-Chlormethyl-2-(4-fluorophenyl)-oxazol (1) dazu, erwärmt auf 70°C und kontrolliert durch
Dünnschichtchromatographie. Nach beendeter Umsetzung wird auf Eiswasser gegossen und mit Ethylacetat extrahiert.
15 Nach Abtrennung wird die organische Phase getrocknet, eingeengt und der Rückstand an Kieselgel durch Flash-Chro-
matographie gereinigt (Ethylacetat/n-Heptan = 1 : 1). Man erhält den Alkohol 3 als Öl. C₁₆H₁₈FNO₃ (291.33) MS(ESI):
292 (M + H⁺)

20 2-{3-[2-(4-Fluor-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy}-6-methyl-benzoësäuremethylester 5



40 [0073] In eine Mischung von 10 ml Dimethylformamid und 20 ml Tetrahydrofuran werden unter Eiskühlung 0.3 g Na-
triumhydrid-Suspension (80%) eingetragen. Anschließend gibt man 1 g Alkohol 3 in 5 ml Tetrahydrofuran dazu und
röhrt 1 Std. bei Raumtemp. Danach gibt man 0.8 g Bromid 4 dazu und röhrt unter DC-Kontrolle bei Raumtemp. 3-5 Std.
bis zu weitgehender Umsetzung. Man gießt auf Eiswasser, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die organische
Phase mit wenig Wasser, trocknet über Natriumsulfat, engt i. Vak. ein und reinigt den Rückstand durch Chromatographie
an Kieselgel (Ethylacetat : n-Heptan = 1 : 2). Man erhält den Methylester 5 als Öl.
45 C₂₆H₂₈FNO₅ (453.52) MS(ESI): 454 (M + H⁺).

50 2-{3-[2-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy}-6-methyl -benzoësäure 6

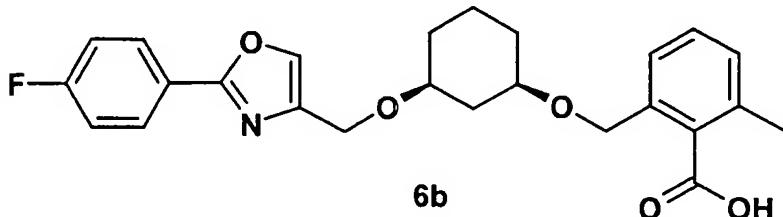


60 [0074] 2 g Ester 5 werden in 150 ml tert. Butanol und 24 ml 50proz. Kalilauge 6 Std. zum Rückfluss erhitzt. Man ent-
fernt 4/5 des Butanols i. Vak., verdünnt mit Wasser und säuert unter Eiskühlung an. Man extrahiert das Produkt mit Di-

chlormethan, trocknet über Natriumsulfat, engt i. Vak. ein und erhält durch Filtration des Rückstands über Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 20 : 1$) die Säure 6 $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{FNO}_5$ (432.42) MS(ESI): 433 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Beispiel II

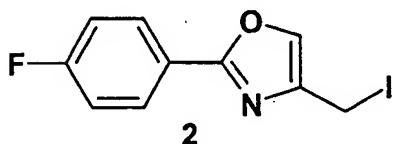
5



10

15

2-(4-Fluorophenyl)-4-iodmethyl-oxazol 2



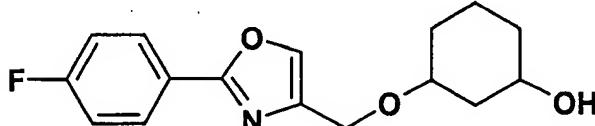
20

[0075] 31 g (123 mmol) p-Fluorbenzamid und 33 g (123 mmol) 1,3-Dichloraceton werden bei 120°C ohne Lösungsmittel 2 Stunden gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit 250 ml Ethylacetat angelöst. Diese Lösung verdünnt man mit 400 ml n-Heptan und wäscht 3 mal mit gesättigter NaCl-Lösung. Die organische Phase wird über 250 ml Kieselgel filtriert und mit 200 ml n-Heptan/Ethylacetat (4 : 1) nachgewaschen. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man 4-Chlormethyl-2-(4-fluorophenyl)-oxazol 1 als Rohprodukt. Dieses wird in 650 ml Aceton gelöst und dann werden 90 g NaI zugegeben. Anschließend wird 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt, dann das Lösungsmittel weitgehend entfernt, der feste Rückstand in 200 ml n-Heptan/Ethylacetat (1 : 1) suspendiert und über 200 ml Kieselgel filtriert. Der Niederschlag wird noch mit 500 ml n-Heptan/Ethylacetat (1 : 1) nachgewaschen und die organische Phase eingeengt. Beim Einengen beginnt die Kristallisation des Iodides 2 als weißes Kristallat. DC n-Heptan/Ethylacetat (6 : 1). $R_f = 0.4$ für 2 und $R_f = 0.35$ für 1. $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{FINO}$ (303.08) MS(ESI): 304 ($\text{M} + \text{H}^+$).

25

30

35



40

3a (cis) und 3b (trans)

[0076] 10.8 g (93.1 mmol) cis/trans-1,3-Cyclohexandiol und 15.4 g (61.8 mmol) Dibutylzinnoxid werden in 800 ml Toluol 5 Stunden am Wasserabscheider erhitzt. Nach dem Abdestillieren von 400 ml Toluol lässt man auf Raumtemperatur abkühlen und gibt nacheinander 280 ml trockenes DMF, 15 g (49.5 mmol) 2 und 12,7 g (80.1 mmol) trockenes CsF zu. Die heterogene Mischung wird 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle Edukt 2). Nach Zugabe von 200 ml Ethylacetat wird dreimal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über 150 ml Kieselgel filtriert und eingeengt. Der Rückstand kristallisiert nach Zugabe von n-Heptan/Ethylacetat (6 : 1). Nach weiterem Umkristallisieren aus n-Heptan/Ethylacetat erhält das Produkt 3a (cis-Enantiomerengemisch). Das trans-Enantiomerengemisch 3b wird aus der Mutterlauge nach Einengen und Chromatographie gewonnen. DC n-Heptan/Ethylacetat (1 : 1). R_f 3a (cis) = 0.2, R_f 3b (trans) = 0.3. $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{FINO}_3$ (291.33) MS(ESI): 292 ($\text{M} + \text{H}^+$).

45

50

[0077] Die Auftrennung des Enantiomerpaars 3a erfolgt durch chirale HPLC. Dabei wird zuerst das rechtsdrehende (+)-Enantiomer (+)3a und danach das linksdrehende (-)-Enantiomer (-)3a eluiert (Chiralpak AD 250 × 4.6; Acetonitril/Methanol (9 : 1)).

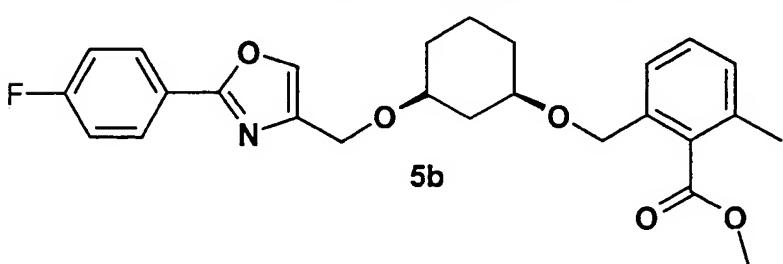
45

[0078] Die Zuordnung der absoluten Stereochemie erfolgt durch Röntgenstrukturanalyse der Camphansäureester der getrennten Diasteromeren 3.

55

cis-2-(3-(2-(4-Fluorophenyl)-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy-methyl)-6-methylbenzoic acid 5b

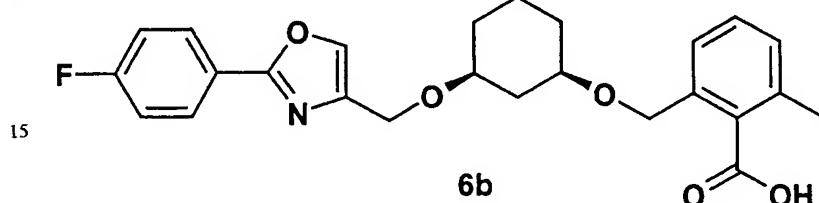
60



65

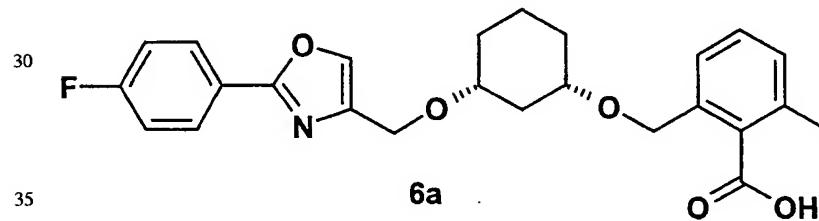
[0079] 1.05 g (3.6 mmol) (-)3a, 1.3 g (5.4 mmol) 4 und 130 mg KI werden in 12 ml trockenem DMF gelöst. Nach Zugabe von 140 mg (5.7 mmol) 95%-igem NaH lässt man 1 Stunde bei Raumtemperatur röhren. Um bessere Ausbeuten bezüglich Edukt (-)3a zu erhalten, werden weitere 2 mal die gleiche Menge an 4 und NaH zugegeben und jeweils 1 Stunde gerührt. Dann lässt man über Nacht stehen. Die Reaktionslösung wird mit 150 ml Ethylacetat verdünnt und auf 5 50 ml Wasser gegossen. Nach weiterem 2 maligen Waschen mit NaCl-Lösung wird die organische Phase über Kieselgel filtriert, eingeengt und der Rückstand mit Flashchromatographie (n-Heptan/Ethylacetat, 1 : 1) gereinigt. Man erhält 5b als farblosen, amorphen Feststoff. DC n-Heptan/Ethylacetat (1 : 1). $R_f = 0.5$. $C_{26}H_{28}FNO_5$ (453.52) MS(ESI): 454 ($M + H^+$).

(+)-cis-2-(3-(2-(4-Fluorophenyl)-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy-methyl)-6-methyl-benzoësäure 6b



[0080] 4.2 g (9.2 mmol) 5b werden in 120 ml t-BuOH gelöst. Nach Zugabe von 50 ml 50% KOH aq. wird 24 Stunden bei 100°C gekocht. Zum Aufarbeiten lässt man abkühlen und verdünnt dann mit 100 ml Ethylacetat. Durch Zugabe von 2 N wäßriger HCl wird die wäßrige Phase leicht sauer eingestellt und weitere 2 mal mit 100 ml Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase trocknet man über $MgSO_4$, filtriert, engt ein und reinigt den Rückstand mit Flashchromatographie (Methylenchlorid/Methanol/conz. Ammoniak, 30/5/1). Man erhält 6b als weißen, amorphen Feststoff. DC (Methylenchlorid/Methanol/conz. Ammoniak, 30/5/1). $R_f = 0.3$. Umkristallisation aus Toluol. $C_{25}H_{26}FNO_5$ (432.42) MS(ESI): 433 ($M + H^+$).

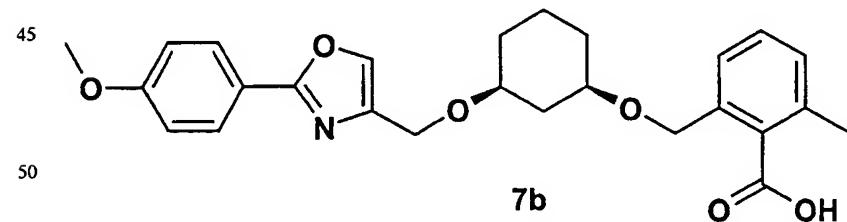
Beispiel III



(-)-cis-2-(3-[2-(4-Fluorophenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoësäure 6a

[0081] Aus (+)3a und 2-Brommethyl-6-methyl-benzoësäuremethylester 4 erhält man analog zu Beispiel I das Produkt 6a mit dem Molekulargewicht 432.42 ($C_{25}H_{26}FNO_5$); MS(ESI): 433 ($M + H^+$).

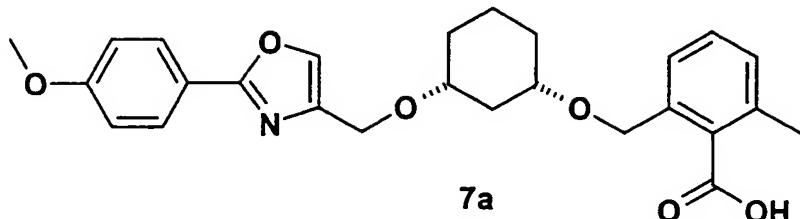
Beispiel IV



cis-2-(3-(2-(4-Methoxyphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy-methyl)-6-methyl-benzoësäure 7b

[0082] 170 mg (0.39 mmol) 6b werden in 4 ml 5.6 M NaOMe/MeOH-Lösung 20 Stunden bei 120°C Ölbadtemperatur erhitzt. Nach Zugabe von Ethylacetat und 2 N HCl wird analog der Synthese von 6b aufgearbeitet. Man erhält 7b als farblosen, amorphen Feststoff. DC: (Methylenchlorid/Methanol/conz. Ammoniak, 30/5/1). $R_f \sim 0.3$. $C_{26}H_{29}NO_6$ (451.52) MS(ESI): 452 ($M + H^+$).

[0083] Auf gleichem Weg erhält man aus 6a das stereoisomere 7a:

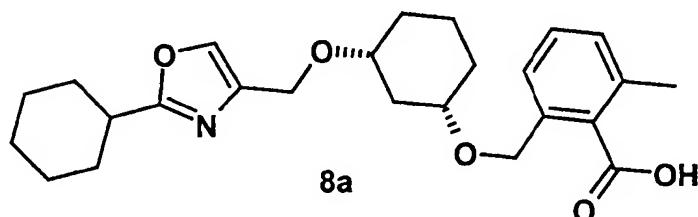


DC: (Methylenchlorid/Methanol/conz. Ammoniak, 30/5/1). $R_f \sim 0.3$.
 $C_{26}H_{29}NO_6$ (451.52) MS(ESI): 452 ($M + H^+$).

5

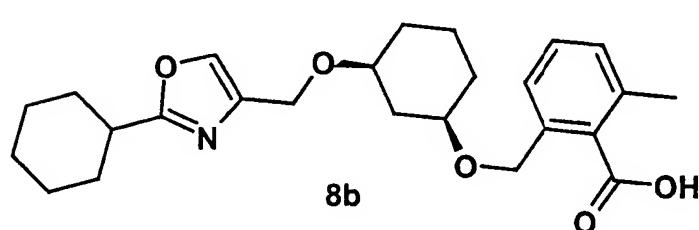
10

Beispiel V (8a) und Beispiel VI (8b)



15

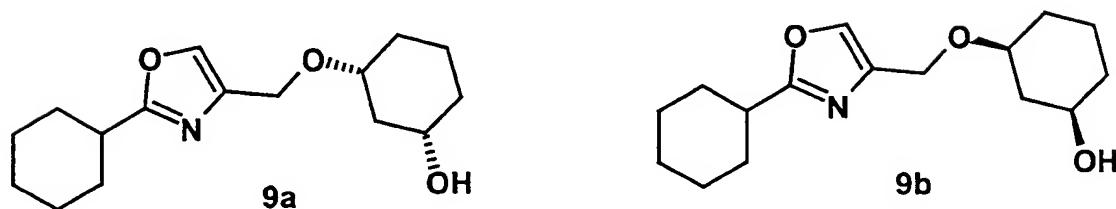
20



25

30

35



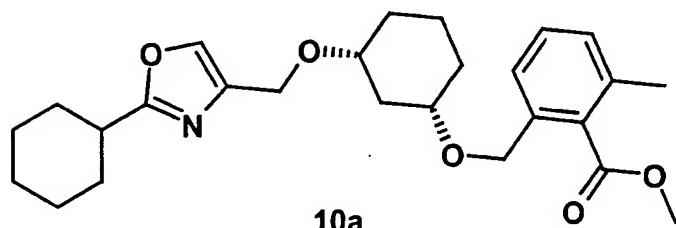
40

45

[0084] Aus cis-1,3-Cyclohexandiol und 2-Cyclohexyl-4-iodomethyl-oxazol erhält man analog zu 5 das Racemat 9 mit dem Molekulargewicht von 279.38 ($C_{16}H_{25}NO_3$); MS(ESI): 280 ($M + H^+$).

[0085] Die Trennung der Enantiomeren erfolgt durch HPLC an einer chiralen Säule. Dabei wird zuerst das (–)-Enantiomer 9a und danach das (+)-Enantiomer 9b eluiert (Chiralpak OD 250 × 4.6; n-Heptan : Ethanol = 120 : 2 + 0.05% Tri- fluoressigsäure).

Cis-2-[3-(2-Cyclohexyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]oxymethyl]-6-methyl-benzoësäuremethylester 10a



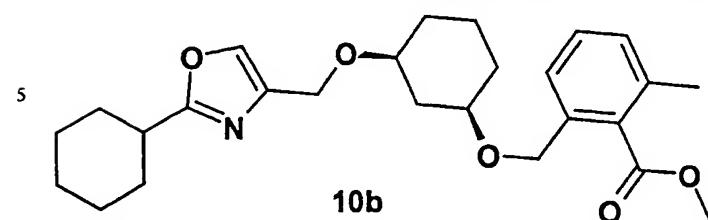
55

60

[0086] Aus 9a und 2-Brommethyl-6-methyl-benzoësäuremethylester 4 erhält man 10a mit dem Molekulargewicht 441.57 ($C_{26}H_{35}NO_5$); MS(ESI): 442 ($M + H^+$).

65

Cis-2-[3-(2-Cyclohexyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-6-methyl-benzoësäuremethylester 10b



10 [0087] Aus 9b und 2-Brommethyl-6-methyl-benzoësäuremethylester 4 erhält man 10b mit dem Molekulargewicht 441.57 ($C_{26}H_{35}NO_5$); MS(ESI): 442 ($M + H^+$).

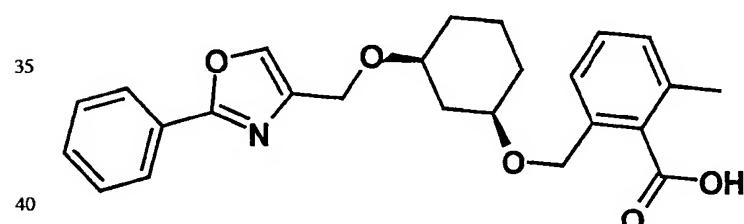
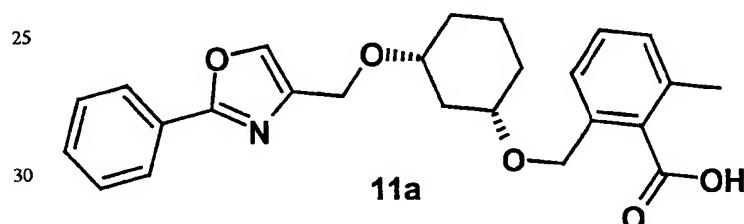
Cis-2-[3-(2-Cyclohexyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-6-methyl-benzoësäure 8a

15 [0088] Aus 10a erhält man durch Verseifung analog zu Beispiel II 8a mit dem Molekulargewicht 427.55 ($C_{25}H_{33}NO_5$); MS(ESI): 428 ($M + H^+$).

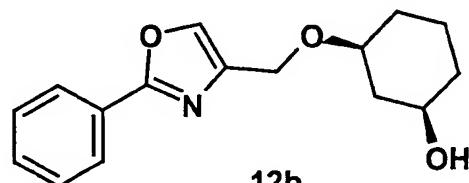
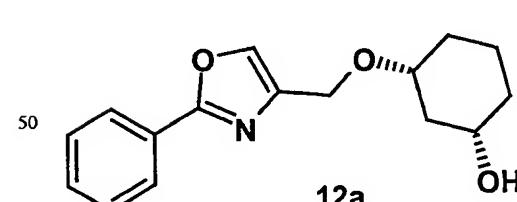
Cis-2-[3-(2-Cyclohexyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-6-methyl-benzoësäure 8b

20 [0089] Aus 10b erhält man analog 8b mit dem Molekulargewicht 421.50 ($C_{25}H_{27}NO_5$); MS(ESI): 422 ($M + H^+$).

Beispiel VII (11a) und Beispiel VIII (11b)



45 cis-3-(2-Phenyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexanol 12a, b



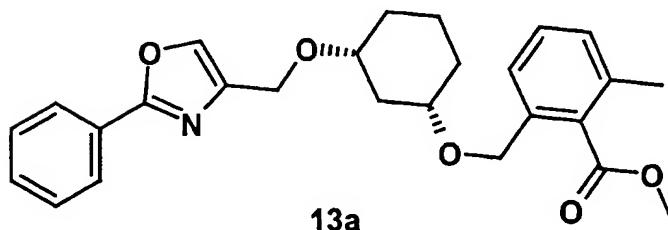
55 [0090] Aus 1,3-Cyclohexandiol und 4-Iodomethyl-2-phenyl-oxazol erhält man das Racemat 12 mit dem Molekulargewicht von 273.33 ($C_{16}H_{19}NO_3$); MS(ESI): 274 ($M + H^+$).

[0091] Die Trennung der Enantiomeren erfolgt durch HPLC an einer chiralen Säule. Dabei wird zuerst das (+)-Enantiomer 12a und danach das (-)-Enantiomer 12b eluiert (Chiralpak OD 250 x 4.6; n-Heptan : Ethanol : Acetonitril = 110 : 2 : 1 + 0.05% Trifluoressigsäure).

60

65

cis-2-Methyl-6-[3-(2-phenyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester 13a



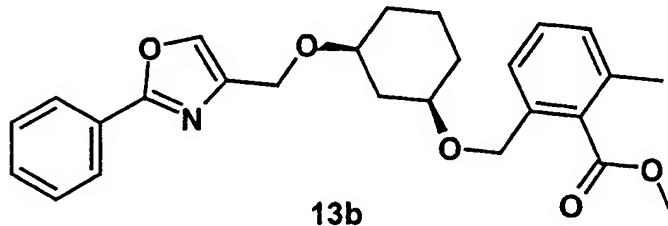
5

10

[0092] Aus 12a und 2-Brommethyl-6-methyl-benzoësäuremethylester erhält man 13a mit dem Molekulargewicht von 435.52 ($C_{26}H_{29}NO_5$); MS(ESI): 436 ($M + H^+$).

cis-2-Methyl-6-[3-(2-phenyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester 13b

15



20

25

[0093] Aus 12b und 2-Brommethyl-6-methyl-benzoësäuremethylester erhält man 13b mit dem Molekulargewicht von 435.52 ($C_{26}H_{29}NO_5$); MS(ESI): 436 ($M + H^+$).

cis-2-Methyl-6-[3-(2-phenyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäure 11a

30

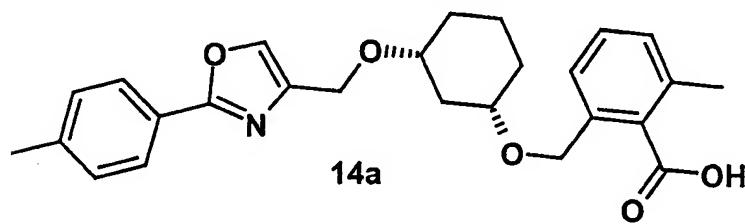
[0094] Aus 13a erhält man durch Verseifung 11a mit dem Molekulargewicht von 421.50 ($C_{25}H_{27}NO_5$); MS(ESI): 422 ($M + H^+$).

cis-2-Methyl-6-[3-(2-phenyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäure 11b

35

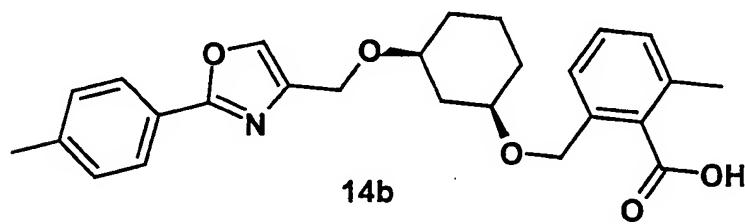
[0095] Aus 13b erhält man analog 11b mit dem Molekulargewicht von 421.50 ($C_{25}H_{27}NO_5$); MS(ESI): 422 ($M + H^+$).

Beispiel IX (14a) und Beispiel X (14b)



40

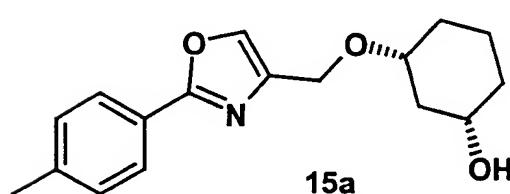
45



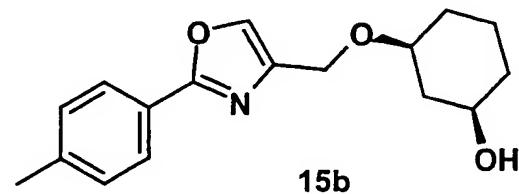
50

55

Cis-3-(2-p-Tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexanol 15a, b



60

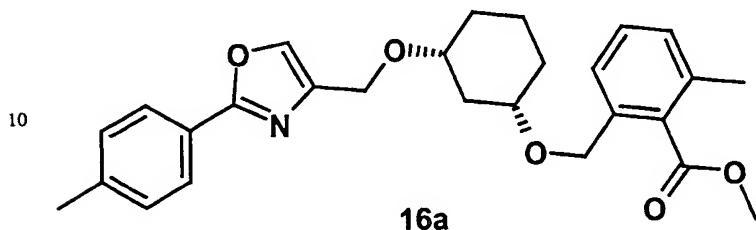


65

[0096] Aus Cyclohexanol und 4-Iodomethyl-2-p-tolyl-oxazol erhält man das Racemat 15 mit dem Molekulargewicht von 287.36 ($C_{17}H_{21}NO_3$); MS(ESI): 288 ($M + H^+$).

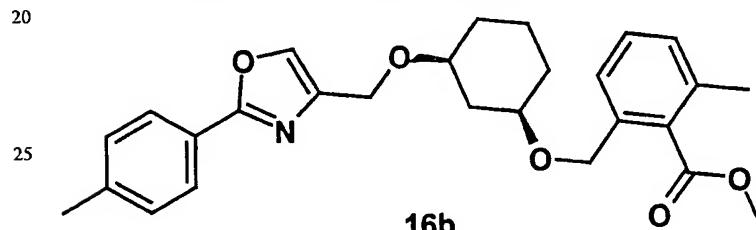
[0097] Die Trennung der Enantiomeren erfolgt durch HPLC an einer chiralen Säule. Dabei wird zuerst das (+)-Enantiomer 15a und danach das (-)-Enantiomer 15b eluiert (Chiralpak OD 250 × 4.6; n-Heptan : Ethanol : Acetonitril = 110 : 5 : 1 + 0.05% Trifluoressigsäure).

5 cis-2-Methyl-6-[3-(2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester 16a



15 [0098] Aus 15a und 2-Brommethyl-6-methyl-benzoësäuremethylester erhält man 16a mit dem Molekulargewicht von 449.55 ($C_{27}H_{31}NO_5$); MS(ESI): 450 ($M + H^+$).

20 cis-2-Methyl-6-[3-(2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäuremethylester 16b



30 [0099] Aus 15b und 2-Brommethyl-6-methyl-benzoësäuremethylester erhält man 16b mit dem Molekulargewicht von 449.55 ($C_{27}H_{31}NO_5$); MS(ESI): 450 ($M + H^+$).

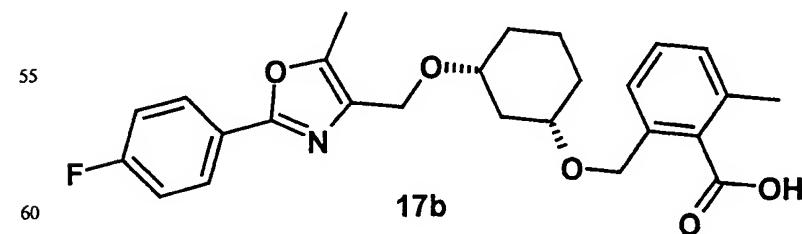
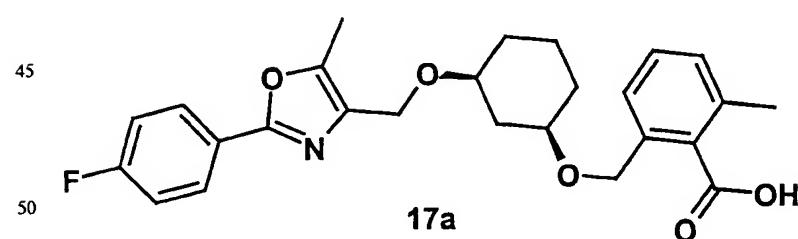
35 cis-2-Methyl-6-[3-(2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäure 14a

40 [0100] Aus 16a erhält man 14a mit dem Molekulargewicht von 435.52 ($C_{26}H_{29}NO_5$); MS(ESI): 436 ($M + H^+$).

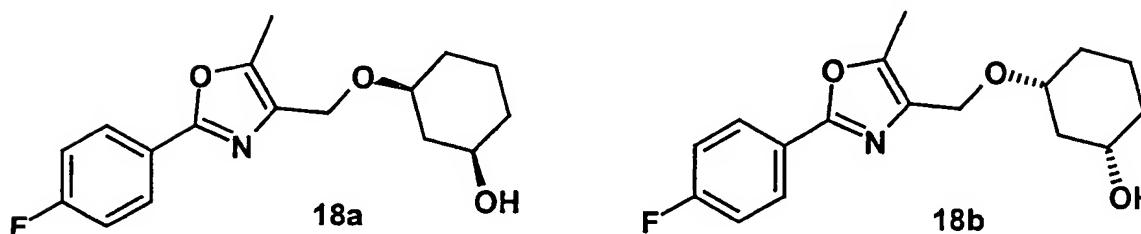
45 cis-2-Methyl-6-[3-(2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoësäure 14b

[0101] Aus 16b erhält man das gewünschte Produkt mit dem Molekulargewicht von 435.52 ($C_{26}H_{29}NO_5$); MS(ESI): 436 ($M + H^+$).

Beispiel XI (17a) und Beispiel XII (17b)



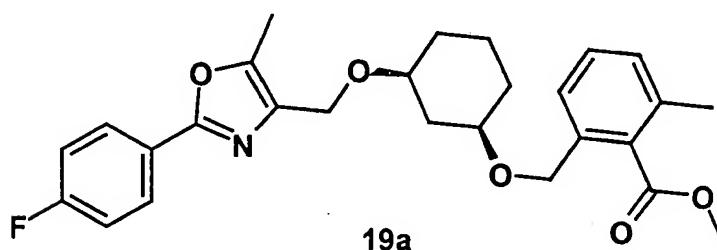
cis-3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol 18a, b



[0102] Aus Cyclohexandiol und 2-(4-Fluorphenyl)-4-iodmethyl-5-methyl-oxazol erhält man das Racemat 18 mit dem Molekulargewicht von 305.35 ($C_{17}H_{20}FNO_3$); MS(ESI): 306 ($M + H^+$).

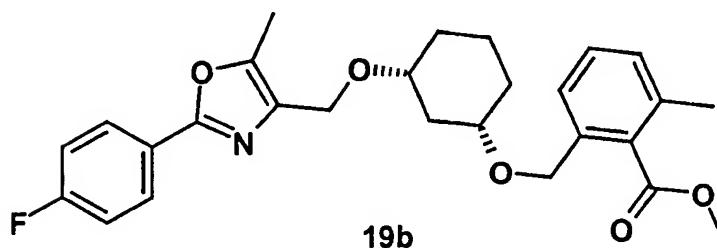
[0103] Die Trennung der Enantiomeren erfolgt durch HPLC an einer chiralen Säule. Dabei wird zuerst das (+)-Enantiomer 18a und danach das (-)-Enantiomer 18b eluiert (Chiraldex OD 250 x 4.6; n-Heptan : Ethanol : Acetonitril = 110 : 2 : 1 + 0.05% Trifluoressigsäure).

cis-2-(3-[2-(4-Fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoësäre methylester
 19a



[0104] Aus 18a und 2-Brommethyl-6-methyl-benzoësäuremethylester erhält man 19a mit dem Molekulargewicht von 467.54 ($C_{27}H_{30}FNO_5$); MS(ESI): 468 ($M + H^+$).

cis-2-{3-[2-(4-Fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl}-6-methyl-benzoësäuremethylester
19b



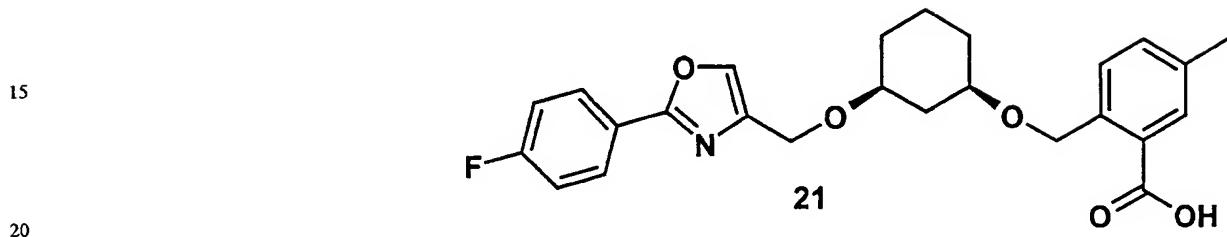
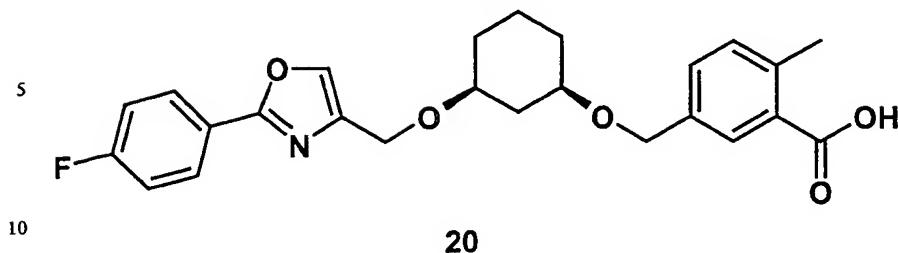
[0105] Aus 18b und 2-Brommethyl-6-methyl-benzoësäuremethylester erhält man 19b mit dem Molekulargewicht von 454.54 ($C_{27}H_{30}FNO_5$); MS(ESI): 468 ($M + H^+$).

cis-2-(3-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoësäure 17a

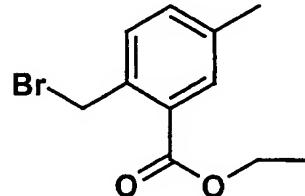
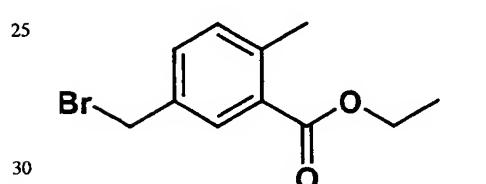
[0106] Aus 19a erhält man durch Verseifung 17a mit dem Molekulargewicht von 453.52 ($C_{26}H_{28}FNO_5$); MS(ESI): 454 (M + H $^+$). 50

cis-2-(3-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl}-6-methyl-benzoësäure 17b

[0107] Aus 19b erhält man analog 17b mit dem Molekulargewicht von 453.52 ($C_{26}H_{28}FNO_5$); MS(ESI): 454 ($M + H^+$). 55

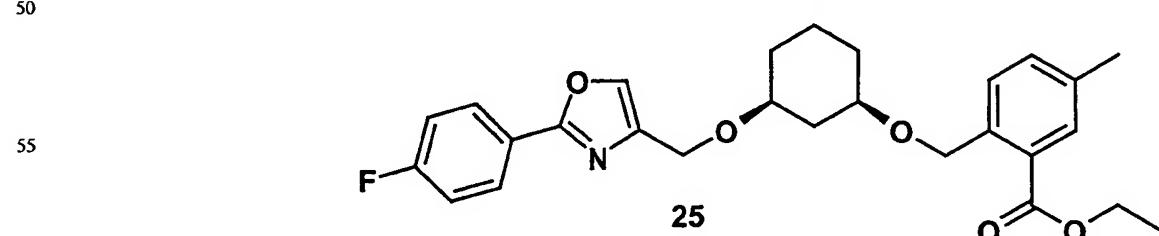
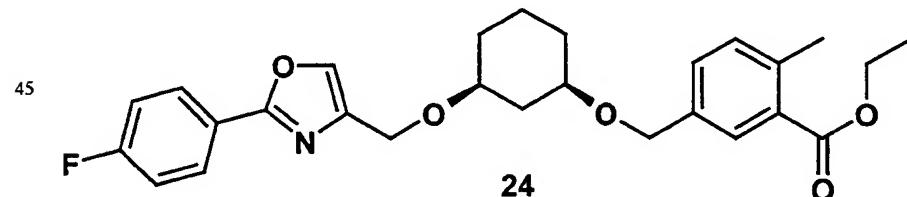


5-Bromomethyl-2-methyl-benzoic acid ester 22 und 2-Bromomethyl-5-methyl-benzoic acid ester 23



[0108] Eine Lösung von 3,5 g 2,5-Dimethyl-benzoic acid ester, 3,15 g N-Bromsuccinimid und 100 ml Tetrachlor-kohlenstoff wird für 3 Stunden zum Rückfluss unter Bestrahlung mit einer 300 Watt Photolampe erhitzt. Der entstehende Niederschlag wird abfiltriert und das eingeengte Filtrat an Kieselgel chromatographiert. Man erhält so ein angenähertes 2 : 3 (22 : 23) Gemisch der regiosomeren Benzylbromide 22 und 23 mit dem Molekulargewicht 257,13 ($C_{11}H_{13}BrO_2$); MS (ESI+): 257 ($M + H^+$).

40 Rac-cis-5-[3-[2-(4-Fluor-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl]-2-methyl-benzoic acid ester 24 und rac-cis-2-[3-[2-(4-Fluor-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl]-5-methyl-benzoic acid ester 25



60 **[0109]** Zu einer Suspension von 40 mg Natriumhydrid (55–65% in Paraffinöl) in 1 ml Dimethylformamid bei 0°C wird eine Lösung von 150 mg rac-cis-3-[2-(4-Fluorophenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol 3a in 0,5 ml Dimethylformamid getropft. Nach beendeter Gasentwicklung werden 198 mg eines 2 : 3 Gemisches aus 5-Brommethyl-2-methyl-benzoic acid ester 22 und 2-Bromomethyl-5-methyl-benzoic acid ester 23 zugesetzt. Nach 30 Minuten bei 0°C lässt man noch 1 Stunde bei Raumtemperatur reagieren. Es wird in Ammoniumchloridlösung gegossen und zweimal mit MTBE extrahiert. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat, Filtration und Einengen am Rotationsverdampfer wird das Produkt durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Eluent: n-Heptan/Ethylacetat 3 : 1). Man erhält so das schneller eluierende Produkt rac-cis-2-[3-[2-(4-Fluorophenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl]-5-methylbenzoic acid ester 25 mit dem Molekulargewicht 467,54 ($C_{27}H_{30}FNO_5$); MS (ESI+): 468 ($M + H^+$).

[0110] Weiterhin isoliert wird das später eluierende Produkt rac-cis-5-[3-[2-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl]-2-methyl-benzoësäureethylester 24 mit dem Molekulargewicht 467,54 ($C_{27}H_{30}FNO_5$); MS (ESI+): 468 ($M + H^+$).

Rac-cis-5-[3-[2-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl]-2-methyl-benzoësäure 20

5

[0111] Eine Suspension von 47 mg rac-cis-5-[3-[2-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl]-2-methyl-benzoësäureethylester 24, 2 ml 1,1-Dimethylethanol und 50% (w/w) Kaliumhydroxid wird für 2 Stunden auf 85°C (Ölbad) erhitzt. Es wird mit verdünnter Salzsäure auf pH 3 eingestellt und mit MTBE zweimal extrahiert. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat, Filtration und Einengen am Rotationsverdampfer wird das Produkt durch Chromatographie gereinigt. Man erhält so das Produkt 20 mit dem Molekulargewicht 439,49 ($C_{25}H_{26}FNO_5$); MS (ESI+): 440 ($M + H^+$).

10

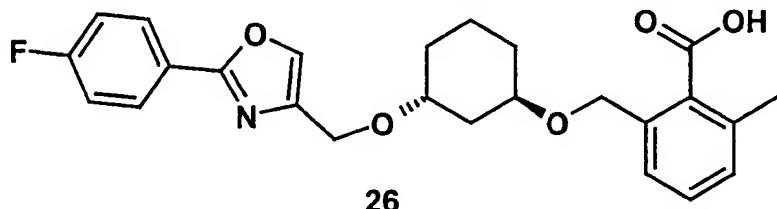
[0112] Analog zu 20 wird hergestellt:
Rac-cis-2-[3-[2-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl]-5-methylbenzoësäure 21 aus rac-cis-2-[3-[2-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl]-5-methyl-benzoësäureethylester 25.

15

Beispiel XV

rac-trans-2-[3-[2-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl]-6-methyl-benzoësäure 26

20

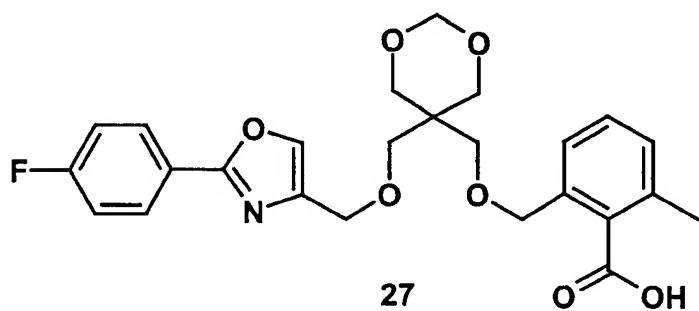


25

[0113] Aus rac-trans 3b und 2-Brommethyl-6-methyl-benzoësäuremethylester erhält man das Produkt 26 mit dem Molekulargewicht von 439,49 ($C_{25}H_{26}FNO_5$); MS(ESI): 440 ($M + H^+$).

30

Beispiel XVI

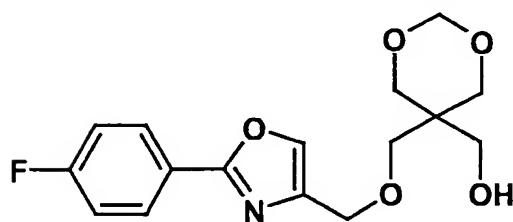


35

40

5-(2-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxymethyl)-1,3-dioxan-5-yl-methanol 28

45



50

55

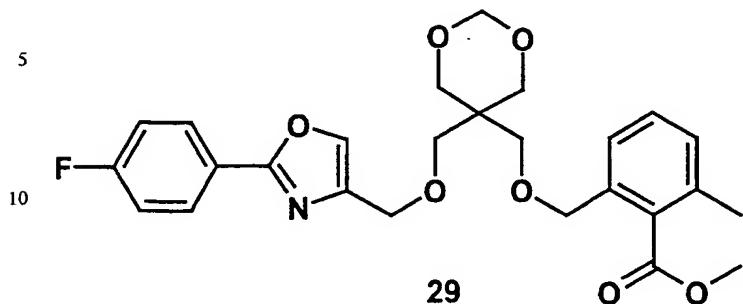
28

[0114] 1.0 g (6.7 mmol) 5-hydroxymethyl-(1,3)dioxan-5-yl-methanol und 0.5 g (16.5 mmol) 2 werden in 20 ml trockenem DMF gelöst. Nach Zugabe von 300 mg 55%-igem NaH in Paraffinöl lässt man 1 Stunde bei Raumtemperatur röhren. Die Aufarbeitung erfolgt analog der Synthese von Verbindung 5b. Man erhält 28 als weißen amorphen Feststoff. DC (n-Heptan/Ethylacetat 1 : 2). $R_f = 0.4$. $C_{16}H_{18}FNO_5$ (323.33) MS 324.2 $M + H^+$.

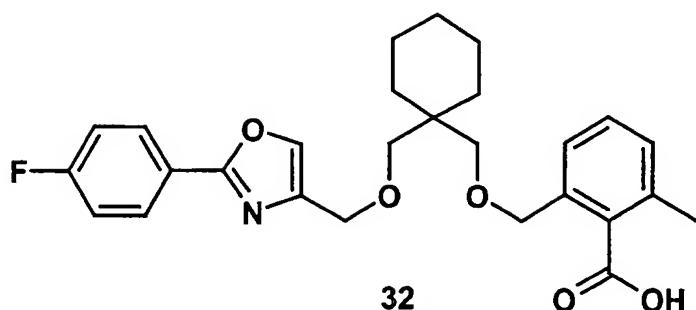
60

65

2-[5-[2-(4-Fluorophenyl)-oxazol-4-ylmethoxymethyl]-[1,3]dioxan-5-ylmethoxymethyl]-6-methyl-benzoësäure methylester 29



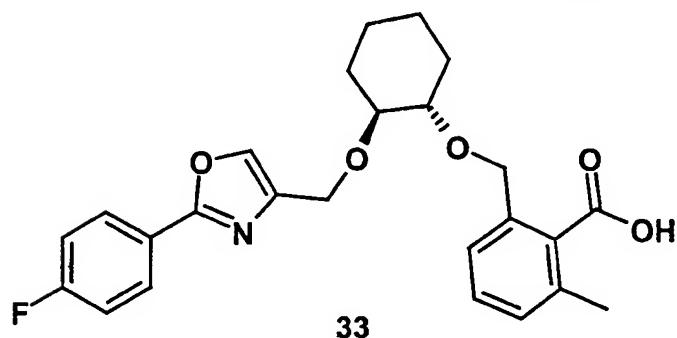
Beispiel XIX



2-{1-[2-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxymethyl]-cyclohexylmethoxymethyl}-6-methyl-benzoic acid 32

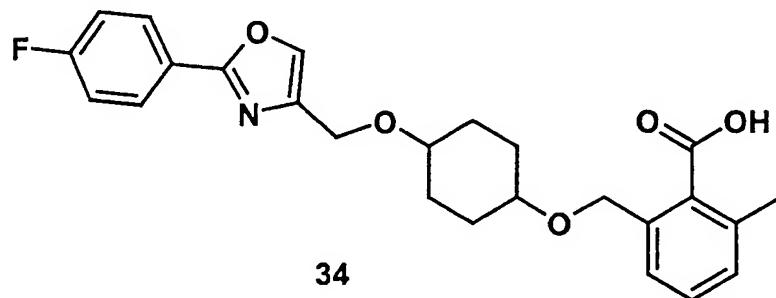
[0119] Ausgehend von (1-Hydroxymethyl-cyclohexyl)-methanol, Iodid 2 und Bromid 4 erhält man auf analogem Weg wie für 27 beschrieben das Produkt 32 mit dem Molekulargewicht von 467.53 ($C_{27}H_{30}FNO_5$); MS(ESI): 468 ($M + H^+$).

Beispiel XX



rac-trans-2-{2-[2-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl}-6-methyl-benzoic acid 33

[0120] Aus trans-1,2-Dihydroxy-cyclohexanol, Iodid 2 und Bromid 4 erhält man analog zu 27 das gewünschte Produkt mit dem Molekulargewicht von 439.49 ($C_{25}H_{26}FNO_5$); MS(ESI): 440 ($M + H^+$).



Beispiel XXI

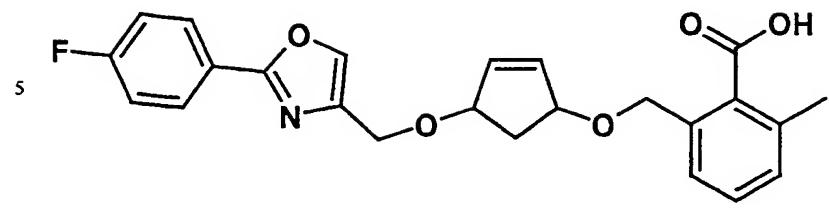
2-{4-[2-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl}-6-methyl-benzoic acid 34

[0121] Aus 1,4-Cyclohexandiol, Iodid 2 und Bromid 4 erhält man 34 mit dem Molekulargewicht von 439.49 ($C_{25}H_{26}FNO_5$); MS(ESI): 440 ($M + H^+$).

60

65

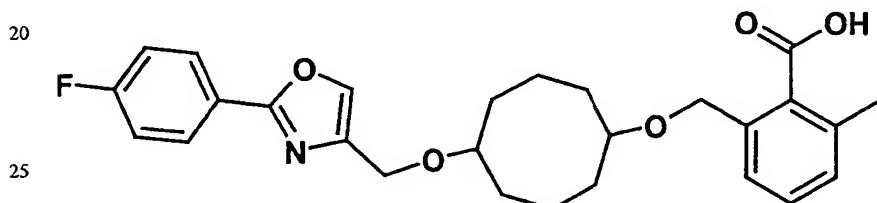
Beispiel XXII



2-[4-[2-(4-Fluorophenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclopent-2-enyloxymethyl]-6-methyl-benzoic acid 35

15 [0122] Aus Cyclopent-2-en-1,4-diol, Iodid 2 und Bromid 4 erhält man das Produkt 35 mit dem Molekulargewicht von 423.45 ($C_{24}H_{22}FNO_5$); MS(ESI): 424 ($M + H^+$).

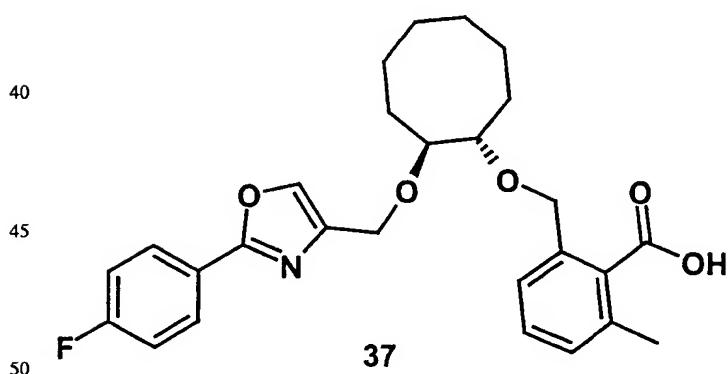
Beispiel XXIII



30 2-[5-[2-(4-Fluorophenyl)-oxazol-4-yl]-methoxy]-cyclooctyloxymethyl]-6-methyl-benzoic acid 36

35 [0123] Aus 1,5-Cyclooctandiol, Iodid 2 und Bromid 4 erhält man 36 mit dem Molekulargewicht von 467.54 ($C_{27}H_{30}FNO_5$); MS(ESI): 468 ($M + H^+$).

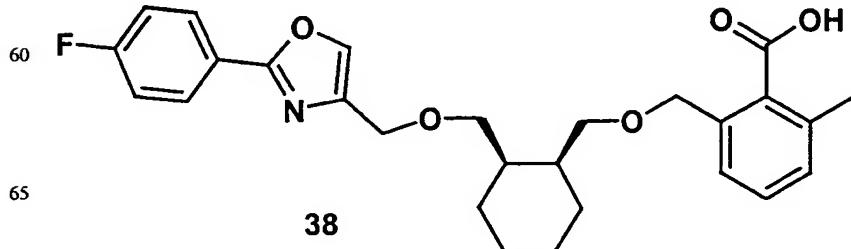
Beispiel XXIV



rac-trans-2-[2-(4-Fluorophenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclooctyloxymethyl]-6-methyl-benzoic acid 37

55 [0124] Aus trans-1,2-Cyclooctandiol, Iodid 2 und Bromid 4 erhält man das gewünschte Produkt mit dem Molekulargewicht von 467.54 ($C_{27}H_{30}FNO_5$); MS(ESI): 468 ($M + H^+$).

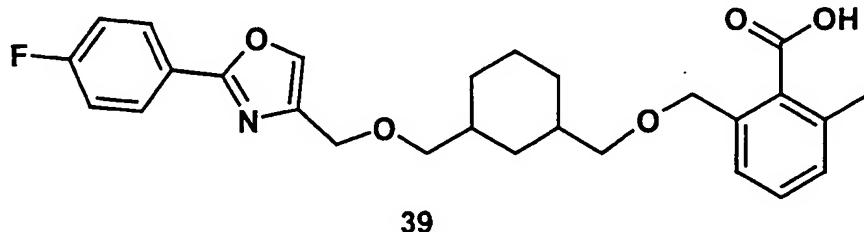
Beispiel XXV



rac-cis-2-[2-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]methyl-cyclohexylmethoxymethyl]-6-methyl-benzoësäure 38

[0125] Aus cis-(2-Hydroxymethyl-cyclohexyl)-methanol, Iodid 2 und Bromid 4 erhält man das Produkt 38 mit dem Molekulargewicht von 467.54 ($C_{27}H_{30}FNO_5$); MS(ESI): 468 ($M + H^+$). 5

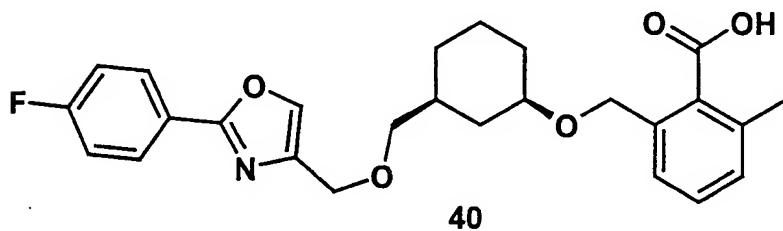
Beispiel XXVI



2-[2-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]methyl-cyclohexylmethoxymethyl]-6-methyl-benzoësäure 39

[0126] Aus (3-Hydroxymethyl-cyclohexyl)-methanol, Iodid 2 und Bromid 4 erhält man das Produkt 39 mit dem Molekulargewicht von 467.54 ($C_{27}H_{30}FNO_5$); MS(ESI): 468 ($M + H^+$). 20

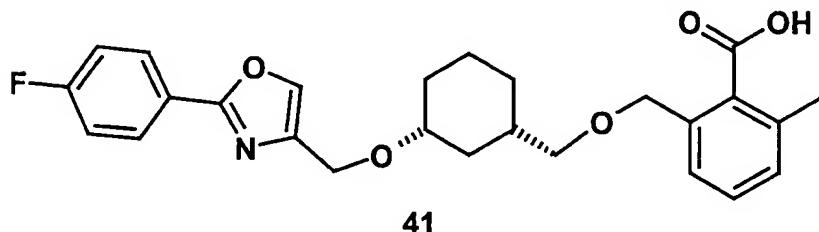
Beispiel XXVII



rac-cis-2-[3-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxymethyl]-cyclohexyloxymethyl]-6-methyl-benzoësäure 40

[0127] Aus cis-3-Hydroxymethylcyclohexanol, Iodid 2 und Bromid 4 erhält man 40 mit dem Molekulargewicht von 453.52 ($C_{26}H_{28}FNO_5$); MS(ESI): 454 ($M + H^+$). 35

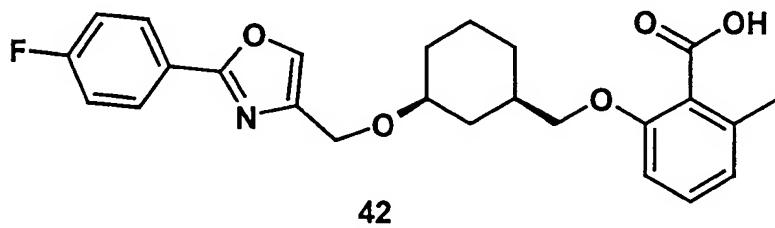
Beispiel XXVIII



rac-cis-2-[3-(2-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxymethyl]-6-methyl-benzoësäure 41

[0128] Aus cis-3-Hydroxymethylcyclohexanol, Bromid 4 und Iodid 2 (Umkehrung der Reaktionsfolge) erhält man das Produkt 41 mit dem Molekulargewicht von 453.52 ($C_{26}H_{28}FNO_5$); MS(ESI): 454 ($M + H^+$). 55

Beispiel XXIX

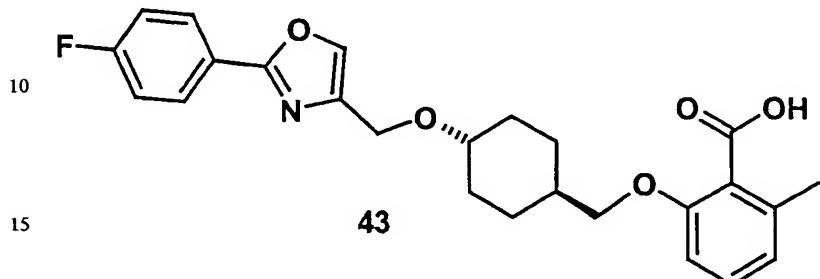


rac-cis-2-[3-[2-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylmethoxy]-6-methyl-benzoësäure 42

[0129] Aus *cis*-3-Hydroxymethylcyclohexanol, Iodid 2 und 2-Hydroxy-6-methyl-benzoësäureethylester erhält man das Produkt 42 mit dem Molekulargewicht von 439.49 ($C_{25}H_{26}FNO_5$); MS(ESI): 440 ($M + H^+$).

5

Beispiel XXX

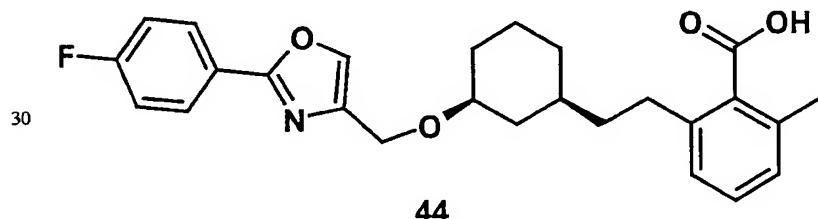


rac-trans-2-[4-[2-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylmethoxy]-6-methyl-benzoësäure 43

[0130] Aus *trans*-4-Hydroxymethylcyclohexanol, Iodid 2 und 2-Hydroxy-6-methyl-benzoësäureethylester erhält man das Produkt 43 mit dem Molekulargewicht von 439.49 ($C_{25}H_{26}FNO_5$); MS(ESI): 440 ($M + H^+$).

25

Beispiel XXXI



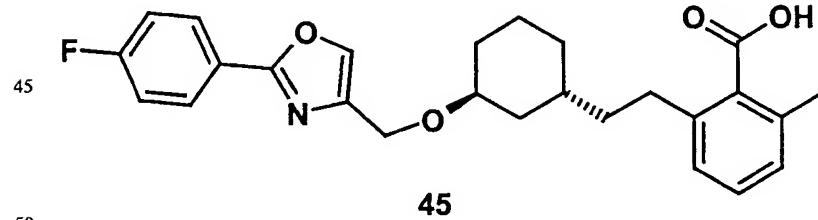
35

rac-cis-2-(2-[3-[2-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl]-ethyl)-6-methyl-benzoësäure 44

[0131] Aus *cis*-3-Ethynyl-cyclohex-2-enol, 2-Methyl-6-trifluormethansulfonyloxy-benzoësäure-ethylester und Iodid 2 erhält man das Produkt 44 mit dem Molekulargewicht von 437.52 ($C_{26}H_{28}FNO_4$); MS(ESI): 438 ($M + H^+$).

40

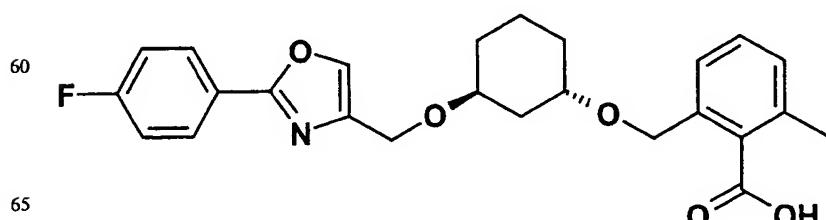
Beispiel XXXII



rac-trans-2-(2-[3-[2-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl]-ethyl)-6-methyl-benzoësäure 45

[0132] Aus *trans*-3-Ethynyl-cyclohex-2-enol, 2-Methyl-6-trifluormethansulfonyloxy-benzoësäure-ethylester und Iodid 2 erhält man das Produkt 45 mit dem Molekulargewicht von 437.52 ($C_{26}H_{28}FNO_4$); MS(ESI): 438 ($M + H^+$).

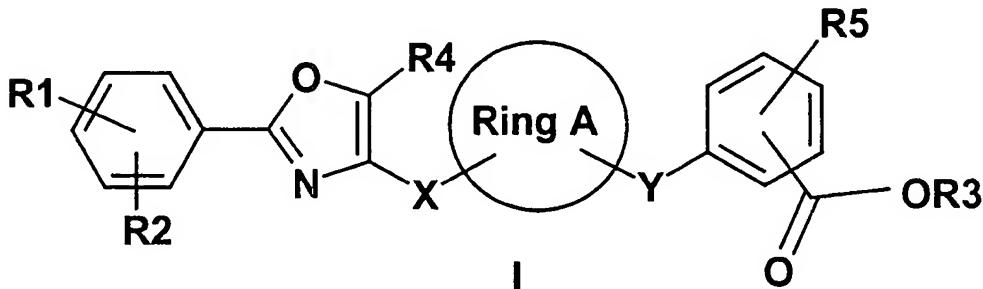
Beispiel XXXIII



[0133] Aus dem racemischen trans-Enantiomerengemisch 3b (siehe Beispiel I) und 2-Brommethyl-6-methyl-benzoësäuremethylester 4 erhält man das gewünschte Produkt mit dem Molekulargewicht 439.49 ($C_{25}H_{26}FNO_5$); MS(EST): 440 ($M + H^+$). 5

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I,



10

15

20

worin bedeuten

Ring A (C_3 - C_8)-Cycloalkyl, (C_3 - C_8)-Cycloalkenyl, wobei in den Cycloalkyl- oder Cycloalkenylringen ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;

R1, R2, R4, R5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, NO_2 , CF_3 , OCF_3 , (C_1 - C_6)-Alkyl, O-(C_1 - C_6)-Alkyl; 25

R3 H, (C_1 - C_6)-Alkyl;

X (C_1 - C_6)-Alkyl, wobei in der Alkenylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;

Y (C_1 - C_6)-Alkyl, wobei in der Alkenylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können; 30

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

2. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten

Ring A (C_3 - C_8)-Cycloalkyl, (C_3 - C_8)-Cycloalkenyl, wobei in den Cycloalkyl- oder Cycloalkenylringen ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;

R1, R2, R4 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, NO_2 , CF_3 , OCF_3 , (C_1 - C_6)-Alkyl, O-(C_1 - C_6)-Alkyl; 35

R5 (C_1 - C_6)-Alkyl;

R3 H, (C_1 - C_6)-Alkyl;

X (C_1 - C_6)-Alkyl, wobei in der Alkenylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sind;

Y (C_1 - C_6)-Alkyl, wobei in der Alkenylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können; 40

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

3. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten

Ring A (C_3 - C_8)-Cycloalkyl, (C_3 - C_8)-Cycloalkenyl, wobei in den Cycloalkyl- oder Cycloalkenylringen ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können; 45

R1, R2, R4 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, NO_2 , CF_3 , OCF_3 , (C_1 - C_6)-Alkyl, O-(C_1 - C_6)-Alkyl;

R5 (C_1 - C_6)-Alkyl;

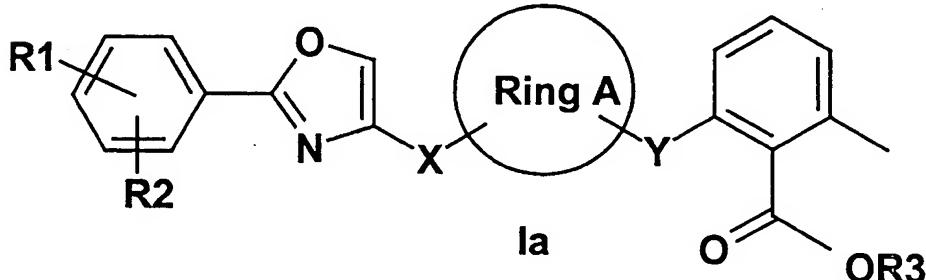
R3 H, (C_1 - C_6)-Alkyl;

X (C_1 - C_6)-Alkyl, wobei in der Alkenylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sind;

Y (C_1 - C_6)-Alkyl, wobei in der Alkenylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können; 50

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

4. Verbindungen der Formel I, Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten 55



60

65

Ring A Cyclohexyl;

R1, R2 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CF₃, OCF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl;
R3 H, (C₁-C₆)-Alkyl;
X (C₁-C₆)-Alkyl, wobei in der Alkenylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sind;
5 Y C₁-C₆-Alkyl, wobei in der Alkenylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sind;
sowie deren physiologisch verträgliche Salze.
5. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4.
6. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4
10 und ein oder mehrere Wirkstoffe.
7. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4
und ein oder mehrere Lipid- oder Triglycerid-senkende Wirkstoffe
8. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medi-
kamentes zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen.
15 9. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medi-
kamentes zur Behandlung von Typ II Diabetes.
10. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Me-
dikamentes zur Behandlung von Syndrom X.
11. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 in Kombination mit minde-
20 stens einem weiteren Wirkstoff zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörun-
gen.
12. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 in Kombination mit minde-
stens einem weiteren Wirkstoff zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Typ II Diabetes.
13. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 in Kombination mit minde-
25 stens einem weiteren Wirkstoff zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Syndromen X.
14. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem
oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeig-
neten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

30

35

40

45

50

55

60

65